

氏名	濱 崎 尚 子		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 3869号		
学位授与年月日	平成12年12月27日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者		
学 位 論 文 名	In vivo administration of mycobacterial cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate) can induce lung and liver granulomas and thymic atrophy in rabbits (結核菌由来コードファクターは家兎に肺・肝肉芽腫と胸腺萎縮を誘導する)		
論文審査委員	主 査 教 授 小林 和夫	副主査 教 授 小倉 壽	
	副主査 教 授 吉川 純一		

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

コードファクター (trehalose 6,6'-dimycolate : TDM) は結核菌細胞壁糖脂質の特徴的な構成成分であり、マウスにおいて致死毒性を示し、単独で肉芽腫炎症を惹起するなど、多彩な生物学的活性を有する菌表層構築分子である。しかし、マウスでは乾酪壊死や空洞形成を惹起しない。他方、実験的家兎結核において乾酪壊死や空洞形成が出現するが、この詳細な機序は不明であり、また、家兎におけるTDM投与実験に関する報告はない。細胞壁糖脂質の病原性を解明する目的で、結核菌由来TDMおよびsulfolipid (SL) による肉芽腫形成および免疫担当臓器の病変を解析した。

〔対象〕

白色家兎 (NZW系) 9 週齢、雌を使用した。

〔方法〕

結核菌由来糖脂質は結核菌青山B株加熱死菌体より抽出し、溶媒分画法により精製単離した。精製純化したTDMおよびSLは不完全Freundアジュバントを含むミセルで家兎耳静脈に単回注入した。その後 2、7、21日後に屠殺し、病理形態学的に解析した。

〔結果〕

TDM投与は肺重量を顕著に増加させ、また、肺や肝において、炎症性単核細胞 (マクロファージ、類上皮細胞やリンパ球) の局所的集積、すなわち肉芽腫炎症を惹起した。病変辺縁部には多核巨細胞を認めた。また、胸腺皮質および脾臓白脾髄リンパ球のアポトーシスが観察された。他方、SL投与による病変形成は軽微であった。

〔結語〕

結核菌由来TDMは多彩な宿主応答を誘導し、病原因子であることが判明した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

コードファクター (trehalose 6,6'-dimycolate : TDM) は結核菌細胞壁に特徴的な糖脂質であり、マウスにおいて致死毒性や肉芽腫炎症を惹起するなど、多彩な生物学的活性を有する菌表層分子である。しかし、マウスではヒト結核病変にみられる類上皮細胞、多核巨細胞、乾酪壊死や空洞形成などを惹起しない。

他方、実験的家兎結核において乾酪壊死や空洞形成が出現するが、この機序の詳細は不明であり、また、家兎におけるTDM投与実験に関する報告はない。

著者は結核菌細胞壁糖脂質の病原性を解明する目的で、NZW系白色家兎、9週齢、雌を使用し、結核菌由来TDMおよびsulfolipid (SL) による肉芽腫および免疫担当臓器病変を解析した。結核菌由来糖脂質は結核菌青山B株加熱死菌から抽出し、溶媒分画法により精製単離した。精製純化したTDMおよびSLは不完全Freundアジュバント含有ミセルとして家兎に静脈内投与し、2、7、21日後、病理形態学的に解析した。

家兎体重はTDM投与量依存性に減少し、TDMは毒性を示した。TDM投与は肺重量を顕著に増加させ、病理形態学的所見として、肺や肝において炎症性単核細胞（マクロファージ、類上皮細胞やリンパ球）の局所的集積、すなわち、肉芽腫を惹起した。病変辺縁部には多核巨細胞を認めた。また、免疫担当臓器病変として、胸腺皮質および白脾髄のリンパ球アポトーシスが観察された。他方、SL投与による病変形成は軽微であった。

著者はTDM投与により誘導される家兎肉芽腫がヒト結核病巣に見られる乾酪性肉芽腫に類似していること、さらに、TDM投与が免疫担当臓器でリンパ球アポトーシスを誘導することを解明した。すなわち、結核菌由来TDMは多彩な宿主応答を誘導する病原因子であり、TDM誘導性家兎肉芽腫実験モデルはヒト結核病変形成機序の解析に有用であることを証明した。よって、著者は博士（医学）の学位を授与されるに値すると判定される。